

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**E.A.P DE MEDICINA HUMANA**

**Factores asociados a la infección por Escherichia coli y  
Klebsiella sp productoras de betalactamasas de  
espectro extendido en pacientes hospitalizados del  
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao:  
setiembre 2008-diciembre 2009**

**TESIS**

para optar el título profesional de Médico Cirujano

**AUTORA**

Gilda María Bueno Bueno

**ASESOR**

Javier Roger Raúl Vargas Herrera

**Lima-Perú**

**2010**

**Dedicado:**

**A Dharma y mi amada Familia, gracias por vuestro amor incondicional**

**A Cada Maestro que se esfuerza por ser leal al legado de sus maestros que le antecedieron, que sigue sólido en sus principios y honesto pese a la adversidad.**

**Agradecimiento al Dr. Víctor Manuel Trigos Ruiz por su aliento constante y guía, y al Dr. José María Miguel Guevara Granados por su contribución decisiva al estudio.**

## ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
1. Datos generales	.....1
2. Resumen	.....2
3. Capítulo I:	
I.1. Introducción	.....4
I.2. Antecedentes	.....5
I.3. Hipótesis	.....7
I.4. Objetivos	.....7
I.5. Justificación	.....8
4. Capítulo II: Marco teórico	.....9
5. Capítulo III: Material y Métodos	.....12
6. Capítulo IV: Resultados	.....18
7. Capítulo V: Discusión	.....39
8. Capítulo VI: Conclusiones y Recomendaciones	.....43
9. Bibliografía	.....44
10. Anexos	.....48

## **DATOS GENERALES**

### I. Información General de la Tesis.

#### 1.1 Título

"Factores asociados a la infección por *Escherichia coli* y *Klebsiella sp* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao. Septiembre 2008 - Diciembre 2009"

#### 1.2 Autora de la tesis:

Nombre: Gilda María Bueno Bueno

Código de Matrícula: 990026

#### 1.3 Asesor de la tesis:

Nombre: Dr. Javier Roger Raúl Vargas Herrera

#### 1.4 Lugar donde se realizó la investigación:

Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao- Lima - Perú.

## **RESUMEN**

**OBJETIVO:** Determinar los factores asociados a producción de betalactamasas de espectro extendido por enterobacterias en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante Septiembre 2008-Diciembre 2009.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Diseño analítico, observacional, controlado, de casos y control. La población estuvo formada por todo paciente hospitalizado que tuvo registro de cultivo de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* durante el período septiembre 2008 - diciembre 2009. Se estudiaron 92 pacientes (40 casos y 52 controles); se definió como caso a todo paciente con registro de un cultivo de enterobacteria positivo a betalactamasas de espectro extendido y como control a todo paciente con registro de un cultivo de enterobacteria no positivo a betalactamasa de espectro extendido. Se calculó la fuerza de asociación del uso previo de antibiótico, presencia de comorbilidad grave subyacente, y exposición a método invasivo con riesgo de producción de betalactamasas de espectro extendido por enterobacterias y por *E. coli*. Se mostró la sensibilidad y resistencia antibiótica de acuerdo a los resultados del antibiograma. Los resultados se analizaron y graficaron mediante el programa estadístico EPI INFO versión 3.5.1 y hoja de cálculo de Microsoft Excel.

**RESULTADOS:** Se encontró que quienes tuvieron uso previo de antibiótico tuvieron 3,0 veces más riesgo de producción de BLEE comparado con quienes no tuvieron dicha exposición; y quienes usaron ceftriaxona tuvieron 3,4 veces más riesgo de producción de BLEE. La exposición a catéter endovenoso tuvo 3,1 mayor riesgo de producción de BLEE. El uso de sonda nasogástrica tuvo 4,7 más riesgo de producción de BLEE. La afección de tejido blando presentó 5,3 veces más riesgo de producción de BLEE. El uso de sonda urinaria no se halló asociada estadísticamente con producción BLEE por enterobacterias ni por *E. coli*. El uso previo de antibiótico presentó un riesgo 2,5 veces mayor de producción de BLEE por *E. coli*; y el uso de previo ceftriaxona tuvo 4,3 veces

más riesgo de producción de BLEE por *E. coli*. El género *Klebsiella* presentó un riesgo 6,1 veces mayor de producción de BLEE comparado con *E. coli*. El antibiograma mostró alta frecuencia de sensibilidad a imipenem y meropenem seguidos por cefoxitina, amikacina y cefoperazona sulbactam; y resistencia en elevado porcentaje a cefalosporinas de 1°, 2°, 3° y 4° generación (con excepción de cefoxitina) y a fluoroquinolonas, seguidos por amoxicilina-ac.clavulánico, ampicilina-sulbactam y trimetoprima sulfametoxazol.

**CONCLUSIONES:** La producción de BLEE por enterobacterias en pacientes hospitalizados en el HNDAC durante septiembre 2008-diciembre 2009 tuvo asociación estadísticamente significativa con uso previo de antibiótico lo cual es conforme dentro de las causas reportadas por otros estudios sobre BLEE; el hallazgo de la asociación del uso previo de ceftriaxona con producción BLEE tiene sustento bibliográfico y no siempre ha sido hallado en otros estudios. Se halló asociación de producción BLEE con uso de catéter endovenoso y con sonda nasogástrica, más no con uso de sonda urinaria. La sensibilidad y resistencia guardan semejanza con lo reportado por otros países.

**PALABRAS CLAVE:** BLEE, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, hospitalizados

## CAPÍTULO I

### I.1 INTRODUCCION

Las enterobacterias son el grupo más extenso y heterogéneo de bacterias gramnegativas con importancia clínica. Son organismos ubicuos que yacen en el suelo, el agua, y la vegetación; son el componente mayor de la flora normal intestinal pero son poco frecuentes en otros sitios del organismo; algunos organismos se asocian siempre con enfermedad mientras que otros como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* forman parte de la flora comensal y pueden causar infecciones oportunistas en determinadas circunstancias. El género *Escherichia* puede infectar sistema nervioso central, tracto respiratorio bajo, torrente sanguíneo, tracto gastrointestinal y tracto urinario; mientras que el género *Klebsiella* puede infectar tracto respiratorio bajo, torrente sanguíneo y tracto urinario. (1)

*Escherichia coli* y *Klebsiella sp* son importantes como causa de infección intrahospitalaria y adquirida en la comunidad. La colonización del tracto gastrointestinal y/o de la orofaringe en pacientes hospitalizados es un mecanismo de infección por enterobacterias; también se transmiten a través de las manos del personal de salud y superficies húmedas.

La producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia de las bacterias gram negativas frente a antibióticos betalactámicos, con grados distintos de resistencia. Las "nuevas betalactamasas" comprenden los grupos las *betalactamasas de espectro extendido* (BLEE), a enzimas *betalactamasas cromosómicas AmpC* y *carbapenemasas*. (2)

Las *betalactamasas de espectro extendido* (BLEE) confieren resistencia bacteriana a un amplio espectro de betalactámicos de uso común; entre ellos están todas las penicilinas (aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas), todas las cefalosporinas incluyendo 3° y 4° generación, y los monobactams (aztreonam), con excepción de cefamicinas (cefoxitina). Los



únicos  $\beta$ -lactámicos que mantienen actividad contra las BLEE son los carbapenems (imipenem, meropenem). Algunos casos tienen sensibilidad a las combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (ácido clavulánico, tazobactam y el sulbactam). (2, 3, 4, 5)

Desde los inicios (hace dos décadas) *Escherichia coli* y *Klebsiella sp* han presentado la mayor producción de BLEE a nivel mundial (5); éstas se encuentran muy asociadas al ámbito hospitalario y a infecciones adquiridas en la comunidad.

La resistencia bacteriana tiene varias causas entre las que destaca el uso de antibióticos según la presión selectiva que éstos ejerzan sobre cepas resistentes (naturales ó adquiridas). Las causas de la resistencia antibiótica se hallan muy ligadas a las infecciones intrahospitalarias, en pacientes críticos con compromiso de la inmunidad, con exposición a cirugías durante la hospitalización y con exposición a métodos invasivos diagnósticos terapéuticos. Otra causa es un débil sistema de control de las infecciones intrahospitalarias (6).

Se ha encontrado resistencia por BLEE asociada a los siguientes factores de riesgo: estancia hospitalaria prolongada, estancia en UCI, incremento del grado de severidad de enfermedad, uso de dispositivos invasivos diagnósticos o terapéuticos (catéter venoso central, catéter arterial, catéter urinario, soporte ventilatorio), ó procedimientos invasivos (tubo de gastrostomía, bolsa de yeyunostomía, hemodiálisis, cirugía abdominal de emergencia), colonización intestinal y uso previo de antibióticos oxymino  $\beta$  lactámicos u otro antibiótico (2)

## **I.2. ANTECEDENTES**

Durante el año 2009 en la actividad diaria de los servicios de hospitalización del Hospital Nacional Daniel Alcides A. Carrión, hospital nivel III1 con sede en el Callao se ha observado una alta frecuencia de bacterias productoras de BLEE en los reportes de los cultivos de pacientes hospitalizados con infección intrahospitalaria o adquirida en la comunidad. En nuestro país el Instituto

Nacional de Salud presenta reportes sobre infecciones intrahospitalarias asociadas a resistencia antibiótica, pero no hay información específica sobre cepas productoras de BLEE.

Un reporte realizado el año 2008 por la Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental del HNDAC sobre causas de infección intrahospitalaria destaca al uso de la sonda urinaria y soporte respiratorio (7)

Según el "Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario en Lima - 2008" elaborado por INS-MINSA de Perú en base a datos de 5 hospitales limeños, se reportaron frecuencias para *Escherichia coli* de 22% y *Klebsiella pneumoniae* de 9,9%. Para el HNDAC informa que de un total de 1590 aislamientos notificados el 2008 el 35,6 % correspondió a *E. coli*, el 15,7% a *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* tuvo una baja frecuencia con 0,6%. (8)

Se ha descrito clásicamente que las enterobacterias son productoras de la mayoría de enzimas BLEE reportadas desde los inicios hasta la fecha. La primera BLEE fue descrita en una cepa de *Klebsiella ozaenae* en Alemania en 1983. Desde entonces se ha publicado una gran cantidad de brotes epidémicos de enterobacterias con BLEE. Durante los 80 y principios de los 90, la inmensa mayoría de las BLEE encontradas eran TEM o SHV. Estas enzimas han sufrido en un corto tiempo una gran diversificación evolutiva esencialmente por presión selectiva de antibióticos. En 1989 se describió un nuevo tipo de BLEE, las cefotaximasas o CTX-M, de forma simultánea en una cepa de *E. coli* en Alemania y una cepa de *Salmonella* en Argentina. (2, 3, 5)

Las BLEE más frecuentes en Latinoamérica y resto del mundo son *Klebsiella pneumoniae*, y *Escherichia coli*. Hay reportes sobre *Klebsiella oxytoca* como la tercera bacteria más frecuente asociada a BLEE en países no pertenecientes a Latinoamérica. Otros organismos son *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Salmonella* sp., *Serratia* sp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Burkholderia cepacia*, *Carnocytophaga ochracea*; y

organismos no entéricos como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa* (2, 14).

En los últimos años se han visto cambios en la epidemiología de las BLEE. La especie *Klebsiella pneumoniae* que en décadas anteriores era la más asociada con las BLEE está siendo desplazada actualmente, aunque con menor carácter epidémico, por la especie *Escherichia coli*. Es cada vez más frecuente el aislamiento de *E. coli* con BLEE, fuera del ámbito hospitalario, particularmente como causa de infección urinaria en atención primaria. Un estudio sobre cepas de *K. pneumoniae* aisladas entre 1997-1999 reportó un alto porcentaje para Latinoamérica con 45,4% frente a 22,6% en Europa con y 7,6% en USA; y para *E. coli* un 8,5% en Latinoamérica. Se han identificado a las clínicas y asilos como reservorios potenciales de *E. coli* y *K. pneumoniae* (2, 4, 5).

### **I.3. HIPÓTESIS**

El uso previo de antibiótico, uso de métodos invasivos y presencia de comorbilidad grave subyacente son factores asociados a producción de BLEE por enterobacterias en pacientes hospitalizados.

### **I.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **1. General:**

Identificar los factores asociados a producción de BLEE por las enterobacterias más representativas en pacientes hospitalizados del HNDAC en el período septiembre 2008 - diciembre 2009.

#### **2. Específicos:**

- 1) Describir a los pacientes que registraron un cultivo de la familia de enterobacterias con producción de BLEE, según organismo aislado, características sociodemográficas y servicio de hospitalización.

- 2) Identificar si los métodos invasivos, la antibioticoterapia prolongada previa y la comorbilidad subyacente, son factores asociados a la producción de BLEE por enterobacterias y por E. coli.
- 3) Describir la sensibilidad y resistencia antibiótica de las enterobacterias productoras de BLEE y también para E. coli productora de BLEE.

## **I.6. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA**

La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana que incrementará las probabilidades de mayor comorbi-mortalidad, mayores costos debido al tratamiento alternativo y el incremento de la estancia hospitalaria, que termina afectando la calidad de vida del paciente y de toda la comunidad. Por ello la resistencia bacteriana en infecciones de origen intrahospitalario ó adquiridas en la comunidad constituye un severo problema médico.

Es interesante conocer si las evidencias halladas en otros países sobre los factores de riesgo de bacterias productoras de BLEE explican también la patogenia de nuestro medio. Los resultados hallados pueden favorecer la adopción de prácticas preventivas al conocerse los factores asociados.

Una terapéutica correcta puede controlar progresivamente la resistencia bacteriana, sobre todo intrahospitalaria, y con ello en un futuro se podría aspirar a la erradicación de cepas emergentes productoras de BLEE.

La contribución de los estudios epidemiológicos que aclaren sobre todo lo anteriormente expuesto motiva esta investigación de Tesis de Pregrado.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

*E. coli* tiene como hábitat natural el tubo digestivo y colon humanos, y coloniza vagina y uretra; desde la uretra asciende y causa infección del tracto urinario (ITU). *E. coli* es la causa principal de ITU adquirida comunitariamente y hospitalaria, septicemia, meningitis neonatal y gastroenteritis. En infección urinaria los factores que predisponen a ITU en mujeres son la proximidad del ano a la vagina y uretra así como una pequeña uretra; esto lleva a colonización de uretra y vagina por flora fecal; anomalías anatómicas también predisponen; el uso de sonda urinaria predispone debido a que las cepas muestran propiedades de adherencia. Las sondas intravenosas predisponen a septicemia y además una endotoxina en la pared celular es causante del shock que se produce en estos casos. (1)

Si se adquiere durante el nacimiento causa meningitis neonatal, y por vía fecal-oral causa diarrea. *E. coli* es la segunda causa de meningitis neonatal; la vagina de la madre es colonizada por su flora fecal. *E. coli* enterotoxigénica es responsable de causar diarrea del viajero; *E. coli* enteroinvasiva invade las células epiteliales humanas causando disentería similar a la causada por *Shigella*. *E. coli* enterohemorrágica se asocia con diarrea, colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico. *E. coli* enteropatógeno causa diarrea infantil particularmente en países en vías de desarrollo. (1)

Se denomina antibiótico oximino  $\beta$  lactámicos a aquel betalactámico que contiene una cadena oximino en el sitio de acción de las betalactamasas; e incluyen cefalosporinas de 3era generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) y cefepima. (2, 3, 4)

Las BLEE se han clasificado en cuatro grupos (2, 3). El primer grupo está formado por las familias enzimáticas denominadas TEM y SHV, y con resistencia común a cefalosporinas de amplio espectro (que incluye los oximinobetalactámicos: cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima y ceftriaxona y

los monobactam (como aztreonam). El segundo grupo está formado por las familias enzimáticas denominadas BES-1, GES/IBC, PER-1 PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1 y VEB-2; y todas presentan resistencia semejante al primer subgrupo. El tercer grupo está formado por la familia enzimática CTX-M que presenta actividad sobre cefalosporinas de espectro extendido y cefepima. El cuarto grupo está formado por la familia OXA y presenta resistencia similar al tercer subgrupo.

Respecto a la sensibilidad de las BLEE in vitro, las evidencias muestran la clásica resistencia a los betalactámicos con grupo oxymino. Es frecuente también la resistencia con otros no betalactámicos como los aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Es típica la sensibilidad con carbapenem pero hay reportes de resistencias. Además es muy frecuente la sensibilidad con cefepime y piperacilina-tazobactam. Hay respuesta favorable con cefamicina y aztreonam. En cuanto a la sensibilidad estudiada directamente en pacientes, los mejores resultados se han observado con imipenem o meropenem. También se ha reportado respuesta favorable con aminoglucósidos o quinolonas, pero un estudio reciente mostró mejor respuesta con imipenem que con ciprofloxacino. Hay estudios que refieren mejor respuesta a carbapenem que a cefalosporinas. Reportes de todo el mundo refieren que el 99,9% de enterobacterias siguen siendo susceptibles a carbapenems. Sin embargo se han descrito infecciones letales asociadas a carbapenemasas (2).

La resistencia a los antibióticos se debe a elementos genéticos cromosomales que son transposones e integrones, y extracromosomales que son plásmidos (9). El término "*betalactamasas de espectro extendido*" generalmente se refiere a enzimas codificadas por plásmidos; éstos representan un mayor problema epidemiológico por su capacidad elevada de diseminación entre cepas de la misma especie ó entre cepas distintas.(2, 3, 4)

Al momento de usar antibióticos no  $\beta$ -lactámicos para enterobacterias productoras de BLEE, es preciso tener en cuenta la frecuente coexistencia con genes adicionales al gen productor de la enzima BLEE que confieren también resistencia a otros antimicrobianos; la resistencia se transfiere en el mismo

transposón, integrón o plásmido; por ejemplo esto es lo que ocurre con los aminoglucósidos o el cotrimoxazol (8).

La amoxicilina-clavulánico es una buena opción para el tratamiento de las infecciones urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, pero es frecuente la resistencia a esta combinación por producción simultánea de otras  $\beta$ -lactamasas, alteraciones de permeabilidad o en menor medida por hiperproducción de la propia BLEE.

Respecto al uso de fluoroquinolonas, debe resaltarse que la resistencia a estos compuestos ha alcanzado niveles preocupantes, sobre todo en *E. coli*. La resistencia a fluoroquinolonas en enterobacterias depende casi exclusivamente de mutaciones en genes cromosómicos, y no por transferencia conjunta de genes de resistencia; esto sucede por el frecuente uso simultáneo de  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas, por ejemplo en infecciones urinarias. Es común encontrar multirresistencia asociada a producción de BLEE en enterobacterias que facilita su detección pero limita enormemente las opciones terapéuticas.

No obstante, para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas debidas a *E. coli* con BLEE pueden recurrirse a antibióticos casi olvidados como la fosfomicina y la nitrofurantoína que presentan todavía efectividad sin habitualmente presentar resistencias cruzadas. Son limitadas las cefamicinas efectivas para enterobacterias BLEE productoras por su frecuente resistencia asociada a pérdida de expresión de porinas por las cuales ingresan los antibióticos. (8)

La detección de enzimas BLEE comienza con la interpretación adecuada de los perfiles de sensibilidad siguiendo criterios habituales de lectura de un antibiograma. Luego se deben elegir los métodos de confirmación basándose en su inhibición por los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, generalmente usando ácido clavulánico (4).

## **CAPÍTULO III**

### **MATERIALES Y MÉTODO**

#### **III.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

Tipo de estudio cuantitativo. Diseño analítico, observacional, controlado, de casos y controles, para establecer si el uso previo de antibiótico, uso de método invasivo, y presencia de comorbilidad subyacente tienen asociación de riesgo estadísticamente significativa con la producción de BLEE por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao en el período septiembre 2008-diciembre 2009.

#### **III.2. POBLACION**

La población estuvo conformada por todos los pacientes hospitalizados en el HNDAC en los servicios de hospitalización de Medicina, Cirugía, Neurocirugía, Traumatología, Quemados, Urología, UCI, UCIN. No se consideraron los servicios de Neonatología, Pediatría ni Gineco-Obstetricia. Se incluyeron pacientes de ambos sexos y edad; la edad fue mayor a 14 años porque el servicio de Pediatría aloja pacientes con edad menor o igual a 14 años.

#### **III.3. MUESTRA**

El tamaño muestral necesario para que las asociaciones se consideren válidas fue calculado mediante la fórmula de Fleiss y según la opción de cálculo de tamaño de muestra para estudios de caso - control del Módulo Epitable del paquete estadístico EPI Info versión 6,04 de Enero del 2001. No se realizó un piloto previo pero se tomó como referencia la proporción esperada para exposición a sonda urinaria obtenida de un estudio casos y controles sobre infección por *E. coli* BLEE asociada al uso de sonda urinaria, realizado por Rodríguez Baño y col. (10); con la cual se calculó una muestra esperada con 40 casos y 80 controles; 2 controles por caso. (proporción esperada de casos expuestos= 70%; proporción esperada de controles expuestos= 41%; OR esperado= 3.358; controles por caso= 2; nivel de confianza= 95%; error alfa= 5%; potencia=80%).



La Unidad de Microbiología de Laboratorio Central del HNDAC proporcionó una base de datos con un total de 159 pacientes hospitalizados con cultivos positivos a BLEE para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, y 152 pacientes con cultivos no positivos a BLEE para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, identificados en el período septiembre 2008- diciembre 2009. El período de estudio se delimitó en función al número de muestra.

Se realizó una aleatorización simple en los dos grupos. Ello garantizó que la muestra seleccionada sea homogénea y representativa de la población. No fue necesario parear los datos porque no se conoce a priori que exista asociación entre las variables estudiadas como causas de la infección. En las tablas de los resultados se puede verificar la homogeneidad de la población.

Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión; obteniéndose 40 casos y 52 controles. No se completó la muestra por dificultades técnicas en la obtención de historias clínicas adecuadamente habilitadas para la investigación.

Los casos y controles se definieron como:

- ✍ **Caso:** todo paciente hospitalizado en el HNDAC en el período septiembre 2008 - diciembre 2009 con presencia de cultivo de *E. coli*, *K. pneumoniae* ó *K. oxytoca* positivo a BLEE.
- ✍ **Control:** todo paciente hospitalizado en el HNDAC en el período septiembre 2008 - diciembre 2009 con presencia de cultivo de *E. coli*, *K. pneumoniae* ó *K. oxytoca* no positivo a BLEE

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

#### **Criterios de Inclusión:**

##### **Tanto para casos como controles:**

- ? Paciente hospitalizado en los servicios de medicina, cirugía, urología, neurocirugía, traumatología, quemados, UCI y UCIN.
- ? Paciente con registro de cultivo para *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* ó *K. oxytoca*.
- ? Paciente con historia clínica completa.

- ? Si hubiera varias hospitalizaciones durante el período que abarca la investigación se hará elección al azar de un cultivo.

**Sólo para casos:**

- ? Si durante la hospitalización de estudio hubiera más de un cultivo positivo a BLEE para la misma clase de bacteria u otra clase distinta se hará elección al azar de un cultivo.

**Criterios de exclusión:**

**Tanto para casos como controles**

- ? Paciente ambulatorio (emergencia o consultorio externo).
- ? Paciente hospitalizado en los servicios de Neonatología, Pediatría, y Gineco - Obstetricia.
- ? Paciente con historia clínica incompleta o no disponible al momento de su solicitud.
- ? Paciente que no tenga registro de cultivo para *E. coli*, *K. pneumoniae* ó *K. oxytoca* en su historia clínica.

**III.4. DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO**

? **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- ✍ **Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la hospitalización de estudio, y registrada en la historia clínica del paciente
- ✍ **Sexo:** Género del paciente, registrado en la Historia Clínica
- ✍ **Tipo de servicio de hospitalización:** Hospitalización en uno de los siguientes servicios: medicina, cirugía, urología, neurocirugía, traumatología, quemados, UCI y UCIN, registrado en historia clínica.
- ✍ **Lugar de procedencia:** Distrito de residencia, en el Callao u otro,
- ✍ **Uso previo de antibiótico:** Uso de antibiótico durante un período igual ó mayor a 24 horas previo al día de inicio del cultivo (que para fines del estudio se asumió como el día del diagnóstico de la infección).

- ✍ **Uso de método invasivo:** Uso de sonda urinaria, catéter endovenoso periférico, catéter venoso central, soporte respiratorio, sonda nasogástrica, y/o cirugías previas durante la hospitalización, hasta un día antes del inicio del cultivo.
- ✍ **Presencia de comorbilidad grave subyacente:** De acuerdo al Score de severidad de Charlson (que da un puntaje según gravedad de enfermedad y diseñado para estudios longitudinales pero adaptado también a casos y control). Con las enfermedades de mayor puntaje se formaron las siguientes categorías: enfermedad metabólica, alteración en la inmunidad, afección de tejido blando, neoplasia maligna, cardiopatía y enfermedad cerebro vascular, subyacentes hasta un día antes del inicio del cultivo.

? **VARIABLE DEPENDIENTE:**

- ✍ **Enterobacteria productora de BLEE:** Organismos gram negativos que incluyen a las especies *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* que tienen capacidad de producción de betalactamasas de espectro extendido.
- ✍ **Infección por enterobacteria BLEE:** Condición de presentar cultivo positivo a BLEE. La Unidad de Microbiología de Laboratorio Central del HNDAC emplea discos de sensibilidad antibiótica para el aislamiento y cultivo; los que cumplen las normas de calidad ISO 9000 y tienen control de calidad por el Instituto Nacional de Salud (conforme a las normas internacionales del *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI).

### III.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se presentó la solicitud de investigación a la Oficina de Apoyo a la investigación (OADI) del HNDAC para tener acceso a las historias clínicas; se obtuvo autorización para el estudio por el Departamento de Anatomía Patológica y la Unidad de de Microbiología de Laboratorio Central del HNDAC.

Con la relación de pacientes hospitalizados con cultivos para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* se buscó el número de historia clínica

correspondiente a cada paciente en la Sección de Archivos de Historias Clínicas. Luego de seleccionar la muestra se llenó la Ficha de Recolección de Datos (Anexo1). Se solicitó información adicional a la Oficina de Estadística e Informática; y a la Oficina de Epidemiología y Salud ambiental.

Se elaboró la ficha de recolección de datos en base a fuentes de información especializadas. Se realizó una búsqueda previa sistemática en Pubmed-Medline y en BVS-Bireme; además páginas del MINSA- Perú, INS-Perú, Digemid-Perú; y consultas complementarias a especialistas de la UNMSM, entre ellos el Dr. José María Miguel Guevara Granados docente del Departamento de Microbiología Médica, el Dr. Víctor Manuel Trigoso Ruiz docente del Departamento de Medicina.

### **III.6. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

Se construyó una vista electrónica con el programa Make View de EPI INFO 3.5.1 para registrar los datos de la ficha de recolección elaborada. Los datos recolectados fueron registrados en una base de datos elaborada por el programa Enter Data de EPI INFO versión 3.5.1. Finalmente los datos fueron analizados en el programa estadístico Analysis de EPI INFO versión 3.5.1.

Se construyeron tablas de frecuencia para describir los datos relacionados a los factores sociodemográficos y servicios de hospitalización de los pacientes. Se construyeron tablas de contingencia de doble entrada para medir la asociación de los factores bajo estudio, entre casos y controles. Se midió la fuerza de asociación de los factores de riesgo entre los casos y controles. Los resultados de las frecuencias halladas y las asociaciones estadísticamente significativas se presentaron en tablas y gráficos.

Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para verificar la asociación entre dos variables y el Odds Ratio para medir la fuerza de asociación entre las mismas. Las mediciones se realizaron con un intervalo de confianza de 95%, sea el error alfa menor a 0,05.

### **III.7. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio, al ser de tipo retrospectivo, hace uso de historias clínicas, no siendo necesario el consentimiento informado. Se hace las coordinaciones necesarias mediante la Oficina de Apoyo a la Docencia e investigación del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, con la cual se asegura la confidencialidad de los datos y resultados.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

Se estudiaron 92 pacientes hospitalizados en el Hospital Daniel A. Carrión del Callao, entre septiembre de 2008 y diciembre de 2009. Se obtuvieron 40 casos y 52 controles. En los casos, se obtuvieron 29 cultivos positivos a BLEE para *Escherichia coli*, 10 cultivos correspondientes a *Klebsiella pneumoniae*, y 1 cultivo correspondiente a *Klebsiella oxytoca*. En los controles, se obtuvieron 49 cultivos para *E. coli* y 3 cultivos para *K.pneumoniae*. Ver Tabla N°1.

**Tabla N° 1**  
**Distribución porcentual por tipo de bacteria cultivada según**  
**casos y controles**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

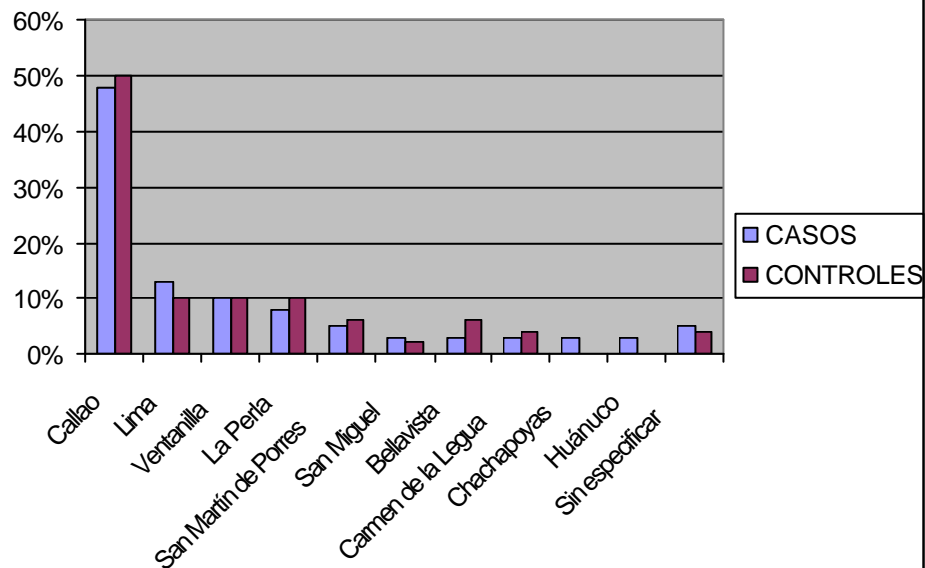
	<b>CASOS</b>		<b>CONTROLES</b>		<b>TOTAL</b>	
<i>Escherichia coli</i>	29	72,50%	49	94,23%	78	84,78%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	25,00%	3	5,77%	13	14,13%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,50%	0	0%	1	1,09%
<b>TOTAL</b>	40	100%	52	100%	92	100%

El mayor número de pacientes fue procedente del Callao, con 19 casos (48%) y 26 controles (49%). Del total de cultivos BLEE positivos a *E. coli* (29 casos) se encontró que 14 eran de pacientes del distrito del Callao y 4 del distrito de Ventanilla. Del total de cultivos BLEE positivos a *K. pneumoniae* (10) se halló que 5 eran de pacientes procedentes del distrito de Callao y 4 del distrito de Lima. La Tabla N° 2 y Gráfico N° 1 muestran la distribución porcentual por distrito.

**Tabla N° 2**  
**Distribución porcentual por distrito de procedencia según**  
**casos y controles**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

	<b>CASOS</b>		<b>CONTROLES</b>	
Callao	19	48%	26	50%
Lima	5	13%	5	10%
Ventanilla	4	10%	5	10%
La Perla	3	8%	5	10%
San Martín de Porres	2	5%	3	6%
San Miguel	1	3%	1	2%
Bellavista	1	3%	3	6%
Carmen de la Legua	1	3%	2	4%
Chachapoyas	1	3%	0	0%
Huánuco	1	3%	0	0%
Sin especificar	2	5%	2	4%
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>

**Gráfico N°1**  
**Distribución porcentual por tipo de distrito de**  
**procedencia de la población estudiada**



En los 92 pacientes estudiados, la edad mínima fue 16 años y la edad máxima 92 años; el promedio de la edad fue 56,7 años. El 43% de los casos y el 58% de los controles fueron mayores de 60 años, sin embargo no se verificó una asociación estadísticamente significativa entre cultivos positivos a BLEE y la condición de adulto mayor (mayor de 60 años). Ver Tabla N° 3.

**Tabla N° 3**  
**Distribución porcentual por grupo etario según casos y controles**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008-2009**

	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>Total</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>&gt; 60 años</b>	17	42,50%	30	57,69%	47	100%		
<b>&lt; 60 años</b>	23	57,50%	22	42,31%	45	100%	0,5 (0,23-1,24)	0,15
<b>Total</b>	40	43,50%	52	56,50%	92	100%		

El 60% de los casos y el 50% de los controles fueron de sexo masculino, sin embargo no se verificó una asociación entre la condición de género y el aislamiento de bacterias productoras de BLEE. Ver Tabla N° 4

**Tabla N° 4**  
**Distribución porcentual por tipo de sexo según casos y controles**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC - CALLAO 2008 - 2009**

	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>Total</b>		<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>
<b>Masculino</b>	24	60,00%	26	50,00%	50	100%		
<b>Femenino</b>	16	40,00%	26	50,00%	42	100%	1,5 (0,65-3,45)	0,34
<b>Total</b>	40	43,50%	52	56,50%	92	100%		



Se observa un predominio relativo del sexo masculino entre los mayores de 60 años; pero no se encontró asociación significativa entre las variables sexo y edad. La población estudiada es homogénea. Ver tabla N° 5

**Tabla N° 5**  
**Distribución de la población estudiada por edad y sexo**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC - CALLAO 2008 - 2009**

<b>Edad (años)</b>	<b>Masculino</b>		<b>Femenino</b>		<b>TOTAL</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>&gt; 60</b>	30	60,00%	17	40,48%	47	51,09%		
<b>&lt; 60</b>	20	40,00%	25	59,52%	45	48,91%	2,20 (0,95-5,09)	0,06
<b>TOTAL</b>	50	54,30%	42	45,70%	92	100%		

La mayor parte de los pacientes procedieron de los servicios de medicina, urología y neurocirugía. En el servicio de urología predominaron los controles, 73%, y en el servicio de neurocirugía los casos, 70%. También predominaron los casos en cirugía, 67%. La menor frecuencia de pacientes procedió de los servicios de Quemados y UCI Ver Tabla N° 6

**Tabla N° 6**  
**Distribución porcentual según tipo servicio en casos y controles**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC - CALLAO 2008 - 2009**

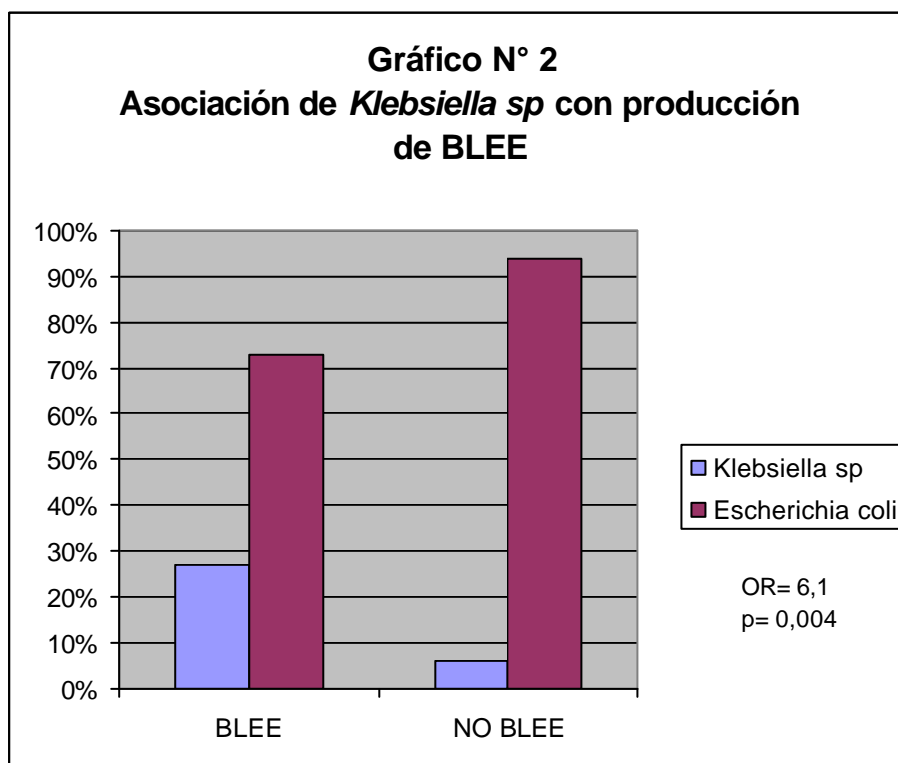
<b>Tipo de servicio</b>	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>Total</b>	
<b>Medicina</b>	19	46,34%	22	53,66%	41	100%
<b>Urología</b>	6	27,27%	16	72,73%	22	100%
<b>Neurocirugía</b>	7	70,00%	3	30,00%	10	100%
<b>Cirugía</b>	4	66,66%	2	33,33%	6	100%
<b>Traumatología</b>	1	20,00%	4	80,00%	5	100%
<b>UCIN</b>	1	25,00%	3	75,00%	4	100%
<b>UCI</b>	1	50,00%	1	50,00%	2	100%
<b>Quemados</b>	1	50,00%	1	50,00%	2	100%
<b>Total</b>	40	43,48%	52	56,52%	92	100%

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de servicio de hospitalización y producción de BLEE, aun cuando éste se agrupó durante el análisis como servicios médicos o quirúrgicos.

La Tabla N° 7 muestra la asociación de riesgo para el género *Klebsiella* (especies *pneumoniae* y *oxytoca*) de producción de BLEE. Los casos con *Klebsiella* tuvieron 6 veces mayor riesgo de presentar resistencia por BLEE. (OR= 6,1; IC 95%=1,59-24,05; p=0,004). Ver Gráfico N°2.

**Tabla N° 7**  
**Asociación de *Klebsiella sp* con producción de BLEE**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

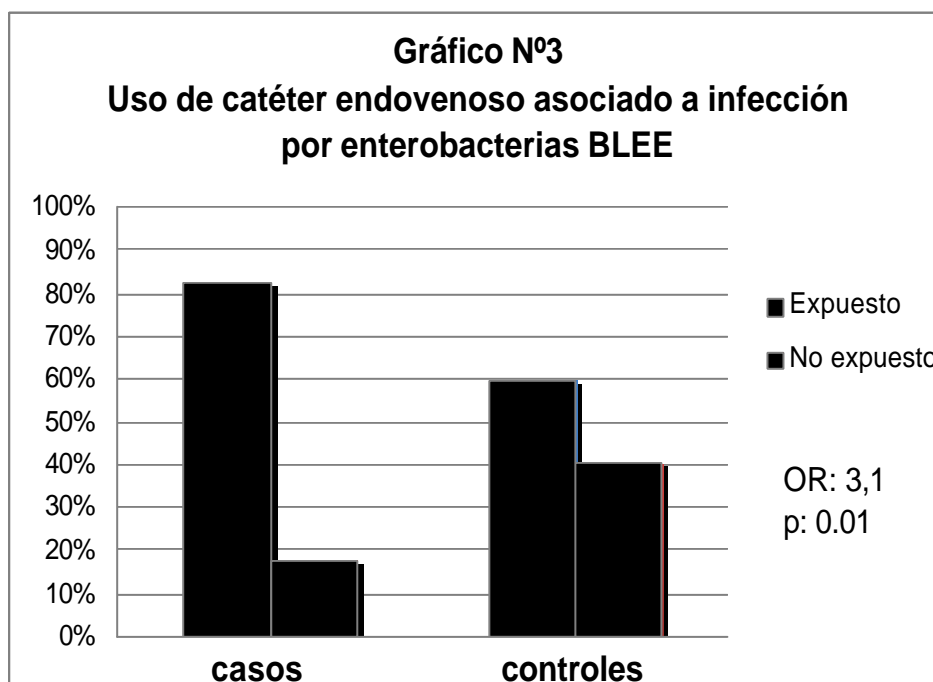
	BLEE		NO BLEE		TOTAL		OR (IC)	p
<b><i>Klebsiella sp</i></b>	11	27,50%	3	5,77%	14	15,22%		
<b><i>Escherichia coli</i></b>	29	72,50%	49	94,23%	78	84,78%	6,1 (1,59-24,05)	0,004
<b>Total</b>	40	100%	52	100%	92	100%		



No se encontró asociación estadísticamente significativa de exposición a métodos invasivos con producción de BLEE. Analizando en forma individual cada categoría se halló asociación con exposición a catéter endovenoso y con sonda nasogástrica. El 83% de los casos y el 60% de los controles fueron sometidos a catéter endovenoso. Quienes fueron sometidos a catéter endovenoso tuvieron 3 veces más riesgo de producción de BLEE asociada, en comparación con quienes no fueron sometidos. (OR = 3,1; IC 95%=1,19-8,55; p=0,01). Ver Tabla N° 8 y Gráfico N°3.

**Tabla N° 8**  
**Uso de catéter endovenoso asociado a producción de BLEE**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC - CALLAO 2008 - 2009**

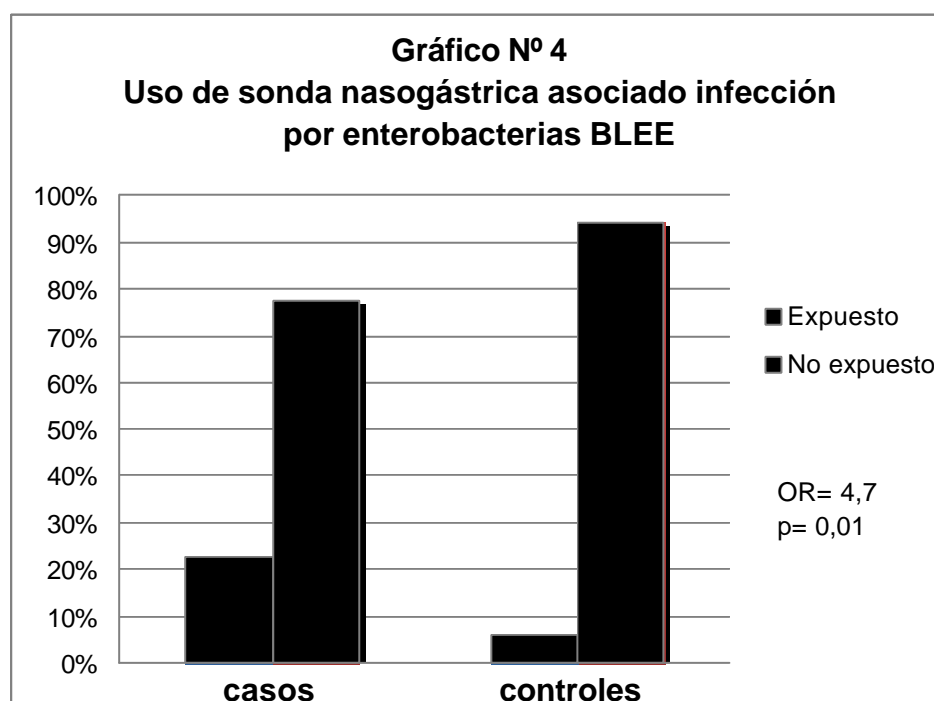
	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>TOTAL</b>		<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>
<b>Expuesto</b>	33	82,50%	31	59,62%	64	69,57%		
<b>No expuesto</b>	7	17,50%	21	40,38%	28	30,43%	3,1 (1,19-8,55)	0,01
<b>TOTAL</b>	40	43,48%	52	56,52%	92	100%		



El 23% de los casos y el 6% de los controles tuvieron exposición a sonda nasogástrica. Quienes la utilizaron, tuvieron 4,7 veces más riesgo de producción de BLEE asociada, en comparación con quienes no la utilizaron (OR = 4,7; IC 95%=1,19-18,88; p=0,01). Ver Tabla N° 9 y Gráfico N° 4.

**Tabla N° 9**  
**Uso de sonda nasogástrica asociado a producción de BLEE**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC - CALLAO 2008 - 2009**

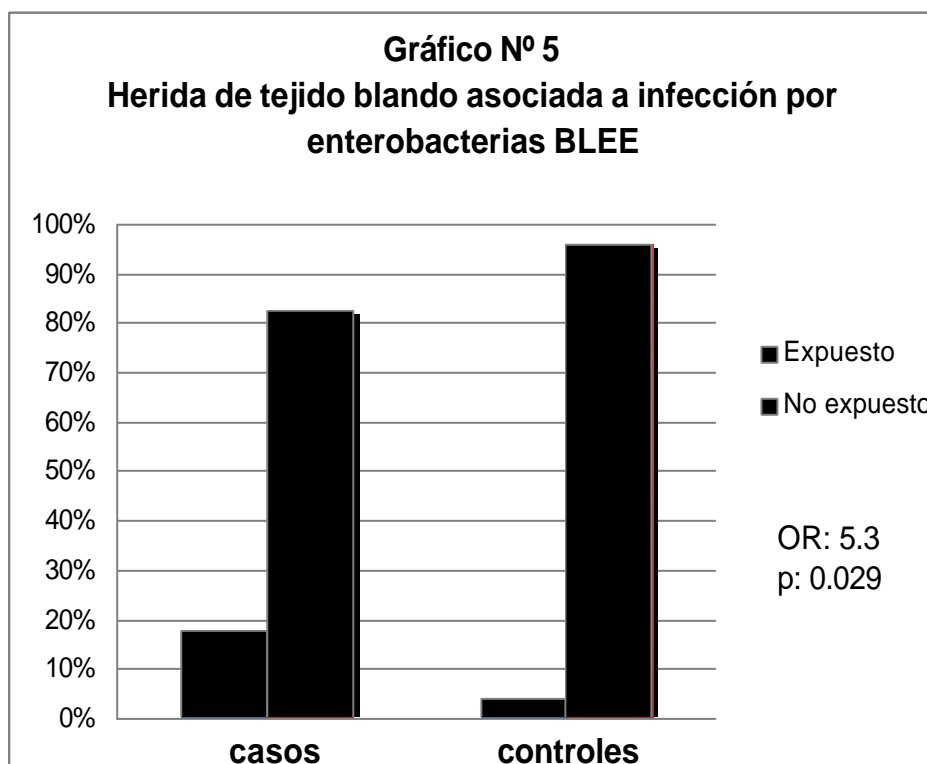
	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>TOTAL</b>		<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>
<b>Expuesto</b>	9	22,50%	3	5,77%	12	13,04%		
<b>No expuesto</b>	31	77,50%	49	94,23%	80	86,96%	4,7(1,19-18,88)	0,01
<b>TOTAL</b>	40	43,48%	52	56,52%	92	100%		



El 18% de los casos y el 4% de los controles presentaron como comorbilidad subyacente a herida de tejido blando. Quienes presentaron herida de tejido blando, tuvieron 5,3 veces más riesgo de producción de BLEE asociada, en comparación con quienes no la presentaron (OR = 5,3; IC 95%= 1,03-27,11; p=0,029). Ver Tabla N° 10 y Gráfico N° 5.

**Tabla N° 10**  
**Herida de tejido blando asociada a producción de BLEE**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC - CALLAO 2008 - 2009**

	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>TOTAL</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>
<b>Expuesto</b>	7 17,50%	2 3,85%	9 9,78%		
<b>No expuesto</b>	33 82,50%	50 96,15%	83 90,22%	5,3(1,03-27,11)	0,029
<b>TOTAL</b>	40 43,48%	52 56,52%	92 100%		



El 68% de los casos y el 40% de los controles tuvieron el antecedente de exposición a antibióticoterapia previa. Quienes presentaron antecedente de antibióticoterapia previa, tuvieron 3,0 veces más riesgo de producción de BLEE asociada, en comparación con quienes no fueron expuestos (OR=3,06; IC 95%=1,29-7,26; p=0,01). Ver Tabla N° 11 y Gráfico N° 6

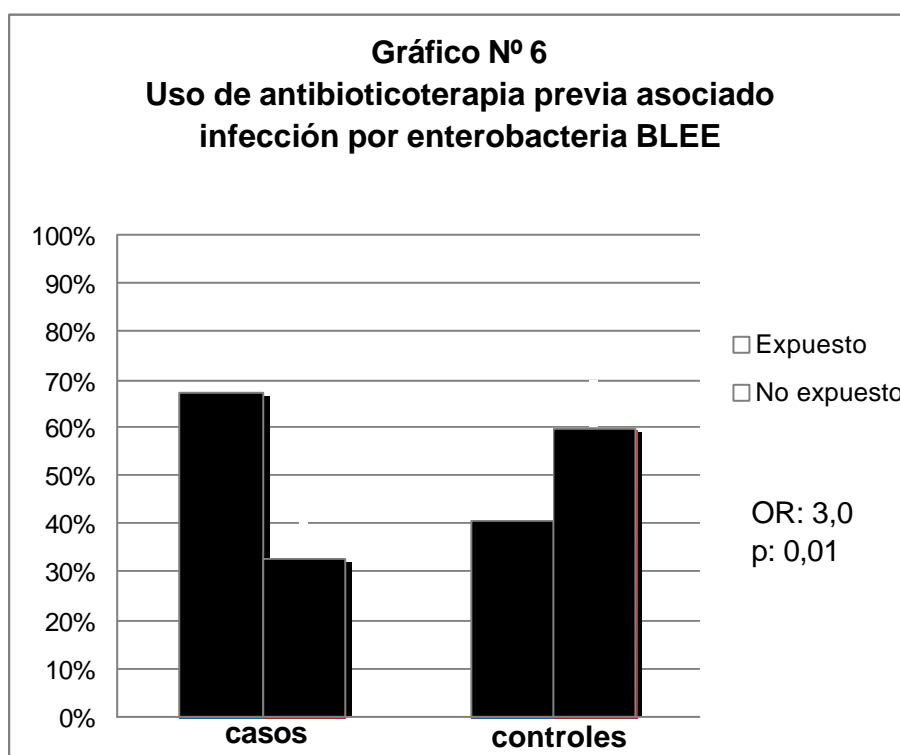
**Tabla N°11**

**Uso de antibióticoterapia previa asociado a producción de BLEE**

**Factores asociados a producción de BLEE**

**HNDAC 2008-2009**

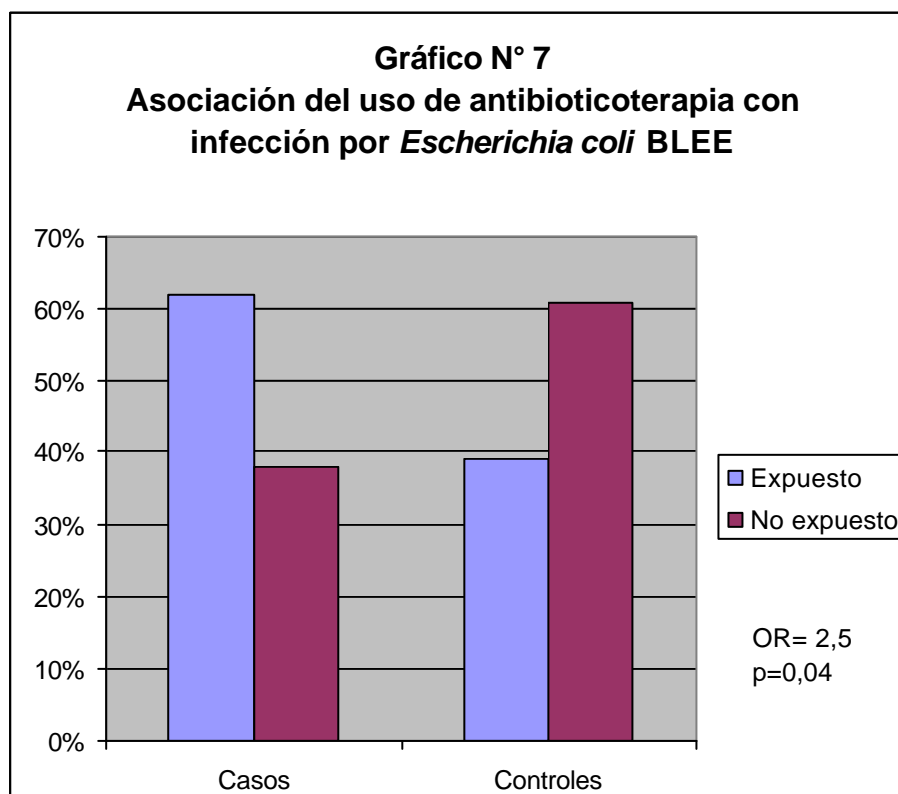
	<b>Casos</b>		<b>Controles</b>		<b>Total</b>		<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Expuesto</b>	27	67,50%	21	40,38%	48	52,17%		
<b>No expuesto</b>	13	32,50%	31	59,62%	44	47,83%	0,01	3,0 (1,29-7,26)
<b>Total</b>	40	43,50%	52	56,50%	92	100%		



Respecto a los pacientes con cultivos BLEE positivos a *E. coli* se halló asociación con exposición a antibioticoterapia previa. El 62% de los cultivos BLEE positivo a *E. coli* y el 39% de los cultivos no BLEE positivos a *E. coli* tuvieron el antecedente de antibióticoterapia previa. Quienes presentaron antecedente de antibióticoterapia previa tuvieron 2,5 veces más riesgo de producción de BLEE por *E. coli* asociada, en comparación con quienes no fueron expuestos (OR=2,5; IC95%=1,00-6,64; p=0,04). Ver Tabla N° 12 y Gráfico N° 7.

**Tabla N° 12**  
**Uso de antibioticoterapia previa asociada a producción de BLEE por *E. coli***  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

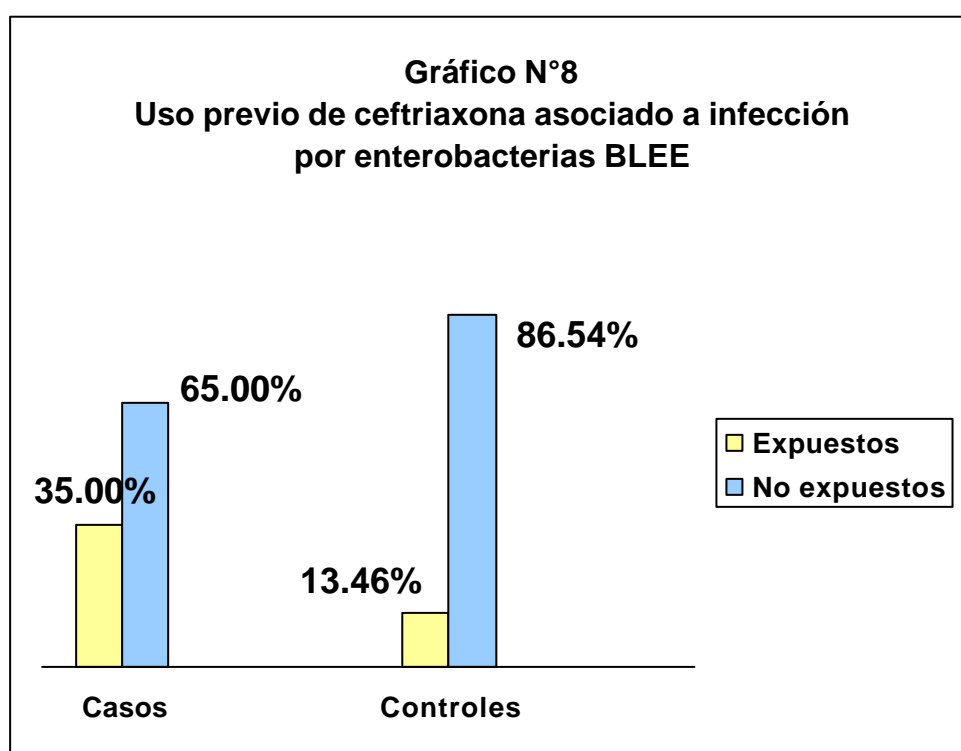
	<i>E. coli</i> BLEE		<i>E. coli</i> no BLEE		TOTAL		OR (95%IC)	p
<b>Expuesto</b>	18	62,07%	19	38,78%	37	47,44%		
<b>No expuesto</b>	11	37,93%	30	61,22%	41	52,56%	2,5 (1,00-6,64)	0,04
<b>TOTAL</b>	29	37,18%	49	62,82%	78	100%		



El uso previo de ceftriaxona mostró asociación con pacientes con cultivo positivo a BLEE , el 35% de los casos y el 13% de los controles refirieron el antecedente de recibir ceftriaxona. Quienes presentaron antecedente de ceftriaxona, tuvieron 3,46 veces más riesgo de producción de BLEE asociada, en comparación con quienes no la recibieron (OR=3,46;IC 95%=1,23-9,67;p=0,01).Ver Tabla N° 13 y Gráfico N° 8.

**Tabla N°13**  
**Uso previo de ceftriaxona asociado a producción de BLEE**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008-2009**

	Casos		Controles		Total		p	OR (IC 95%)
<b>Expuesto</b>	14	35,00%	7	13,46%	21	22,83%		
<b>No expuesto</b>	26	65,00%	45	86,54%	71	77,17%	0,01	3,4 (1,23 - 9,67)
<b>Total</b>	40	43,50%	52	56,50%	92	100%		

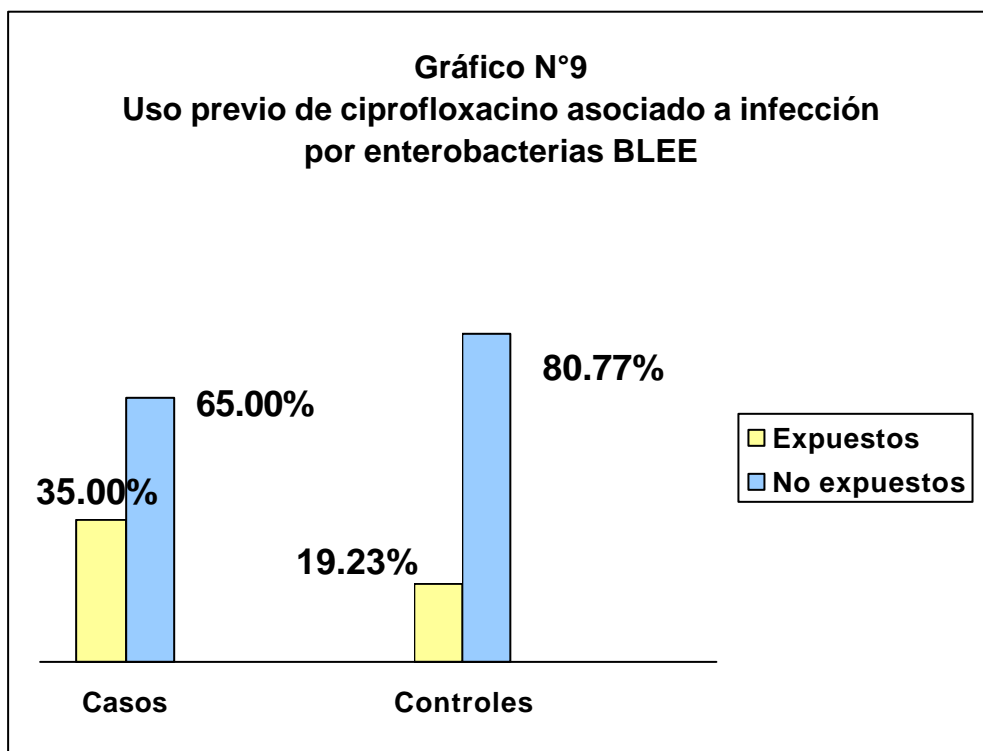




Respecto al uso de ciprofloxacino no se halló asociación estadística con producción de BLEE. El 35% de los casos y el 19% de los controles refirieron el antecedente de recibir ciprofloxacina. Sin embargo no se verificó una asociación estadísticamente significativa. Ver Tabla N° 14 y Gráfico N° 9

**Tabla N°14**  
**Uso previo de ciprofloxacina asociado a producción de BLEE**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008-2009**

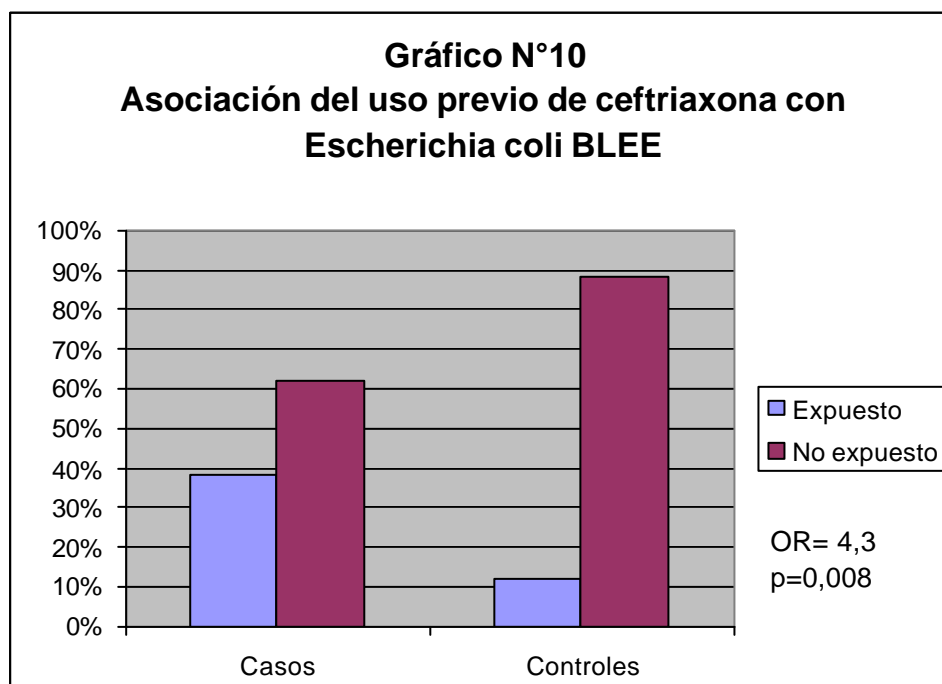
	Casos		Controles		Total	p	OR (IC 95%)
<b>Expuesto</b>	14	35,00%	10	19,23%	24	26,09%	
<b>No expuesto</b>	26	65,00%	42	80,77%	68	73,91%	0,08 2,2 (0,87-5,83)
<b>Total</b>	40	43,50%	52	56,50%	92	100%	



Respecto a los pacientes con cultivos BLEE positivos a *E. coli* se halló asociación con uso previo de ceftriaxona. El 38% de los cultivos BLEE positivos a *E. coli* y el 12% de los cultivos no BLEE positivos a *E. coli* tuvieron el antecedente de exposición previa a ceftriaxona. Quienes tuvieron exposición a uso previo de ceftriaxona tuvieron 4,3 veces más riesgo de producción de BLEE por *E. coli* en comparación con quienes no fueron expuestos (OR = 4,3; IC 95%= 1,40-13,65; p=0,008). Ver Tabla N° 15 y Gráfico N° 10.

**Tabla N° 15**  
**Uso previo de ceftriaxona asociado a producción de BLEE por *E. coli***  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

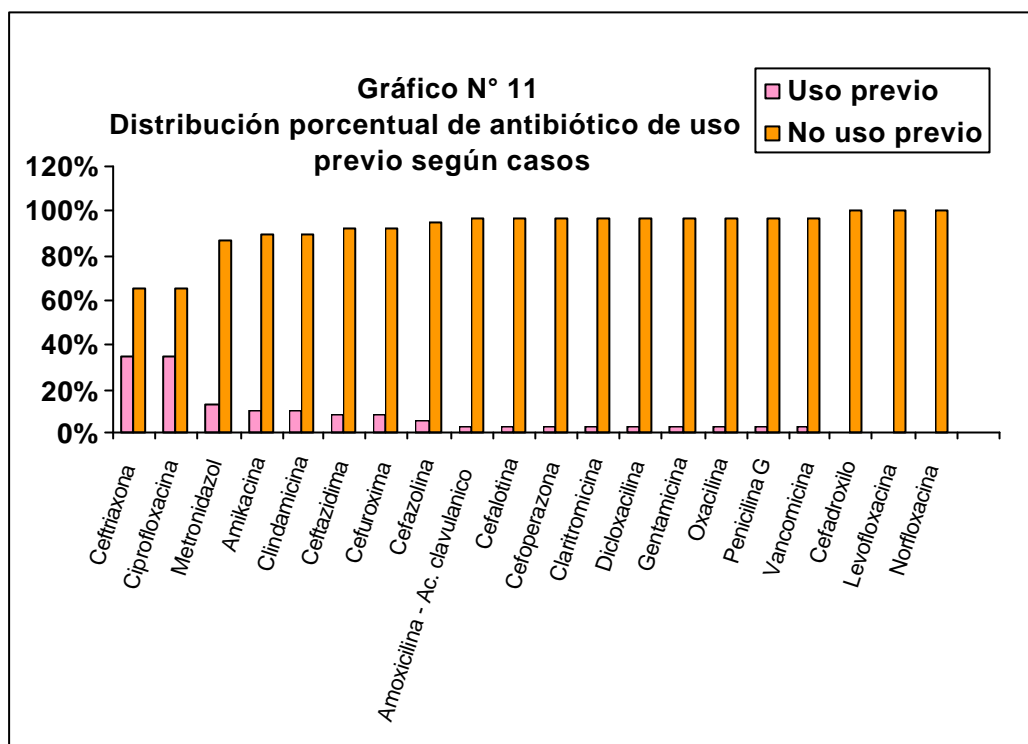
	<i>E. coli</i> BLEE		<i>E. coli</i> no BLEE		TOTAL		OR (95% IC)	p
<b>Expuesto</b>	11	37,93%	6	12,24%	17	21,79%		
<b>No expuesto</b>	18	62,07%	43	87,76%	61	78,21%	4,3(1,40-13,65)	0,008
<b>TOTAL</b>	29	37,18%	49	62,82%	78	100%		



Los antibióticos de uso previo usados con mayor frecuencia tanto en casos como en controles fueron ceftriaxona, ciprofloxacina, metronidazol, amikacina y clindamicina. La Tabla N° 16 y el Gráfico N° 11 muestran la frecuencia de los antibióticos utilizados según casos y controles.

**Tabla N° 16**  
**Distribución porcentual por tipo de antibiótico de uso previo**  
**según total de casos**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

	Casos con uso previo		Casos sin uso previo		TOTAL	
	n	%	n	%		
<b>Ceftriaxona</b>	14	35,00%	26	65,00%	40	100%
<b>Ciprofloxacina</b>	14	35,00%	26	65,00%	40	100%
<b>Metronidazol</b>	5	12,50%	35	87,50%	40	100%
<b>Amikacina</b>	4	10,00%	36	90,00%	40	100%
<b>Clindamicina</b>	4	10,00%	36	90,00%	40	100%
<b>Ceftazidima</b>	3	7,50%	37	92,50%	40	100%
<b>Cefuroxima</b>	3	7,50%	37	92,50%	40	100%
<b>Cefazolina</b>	2	5,00%	38	95,00%	40	100%
<b>Amoxicilina - Ac. clavulánico</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Cefalotina</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Cefoperazona</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Claritromicina</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Dicloxacilina</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Gentamicina</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Oxacilina</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Penicilina G</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Vancomicina</b>	1	2,50%	39	97,50%	40	100%
<b>Cefadroxilo</b>	0	0%	40	100%	40	100%
<b>Levofloxacina</b>	0	0%	40	100%	40	100%
<b>Norfloxacina</b>	0	0%	40	100%	40	100%

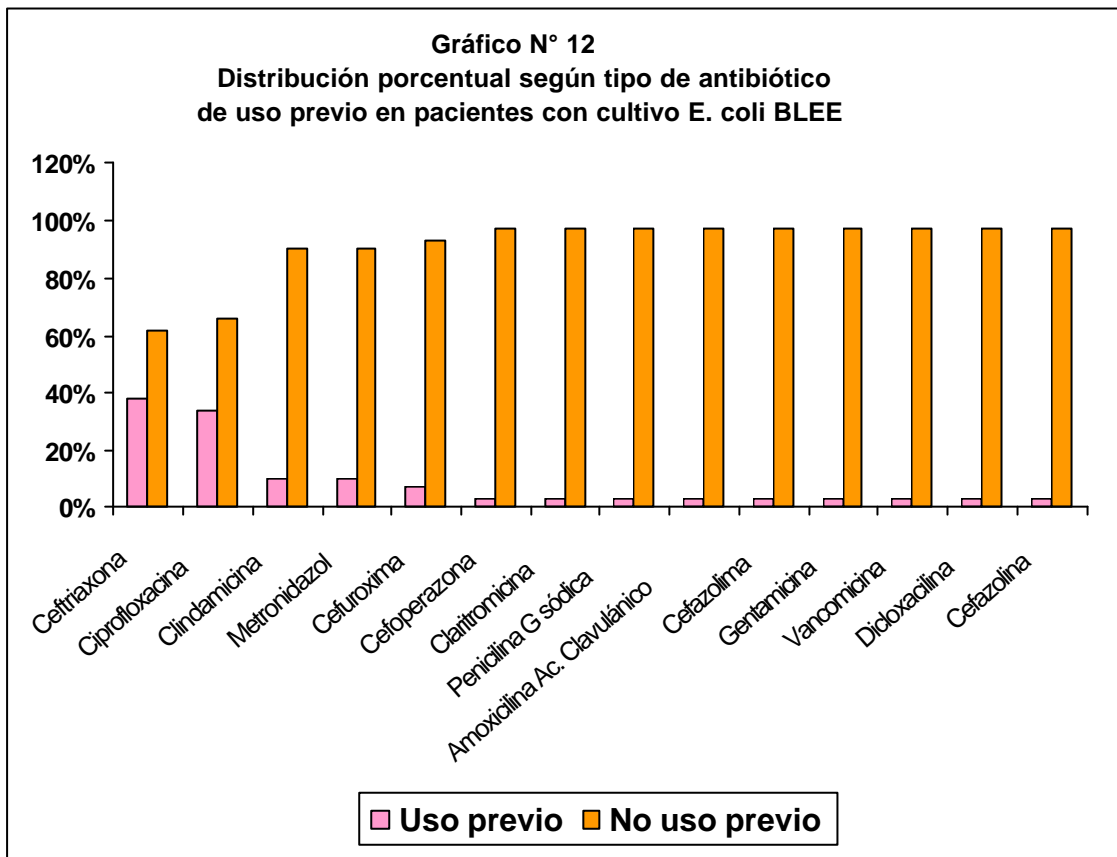


Los antibióticos de uso previo de mayor frecuencia en pacientes con cultivo BLEE positivo a *E. coli* fueron ceftriaxona, ciprofloxacina, metronidazol, amikacina y clindamicina. La Tabla N° 17 y el Gráfico N° 12 muestran la frecuencia de los antibióticos utilizados.

**Tabla N° 17**  
**Distribución porcentual por tipo de antibiótico de uso previo en pacientes con producción de BLEE por Escherichia coli**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

	<b>E. coli BLEE</b>		<b>E. coli BLEE No uso previo</b>			
	<b>Uso previo</b>		<b>No uso previo</b>			
<b>Ceftriaxona</b>	11	37.93%	18	62.07%	29	100%
<b>Ciprofloxacina</b>	10	34.48%	19	65.52%	29	100%
<b>Clindamicina</b>	3	10.34%	26	89.66%	29	100%
<b>Metronidazol</b>	3	10.34%	26	89.66%	29	100%
<b>Cefuroxima</b>	2	6.90%	27	93.10%	29	100%
<b>Cefoperazona</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%
<b>Claritromicina</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%

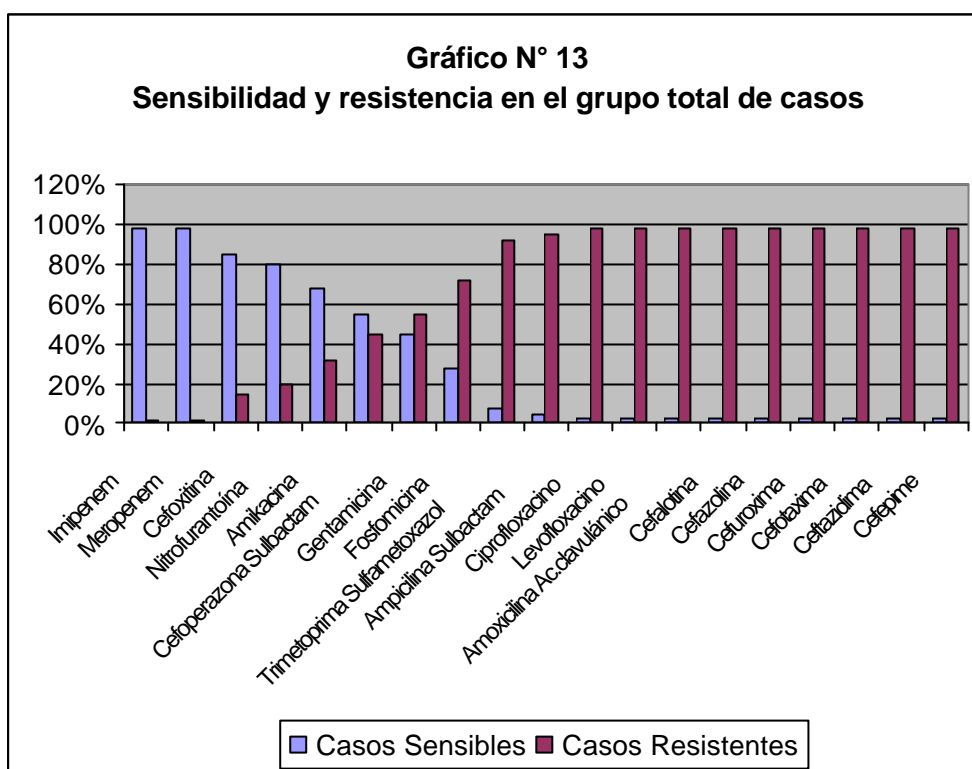
<b>Penicilina G sódica</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%
<b>Amoxicilina Ac. Clavulánico</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%
<b>Cefazolima</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%
<b>Gentamicina</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%
<b>Vancomicina</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%
<b>Dicloxacilina</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%
<b>Cefazolina</b>	1	3.45%	28	96.55%	29	100%



Respecto al total de pacientes con cultivo positivo a BLEE, el antibiograma mostró que 39 (98%) casos fueron sensibles a imipenem y meropenem; 34 (85%) casos fueron sensibles a cefoxitina; 32 (80%) casos fueron sensibles a nitrofurantoína; 27 (68%) casos fueron sensibles a amikacina; 22 (55%) casos fueron sensibles a cefoperazona sulbactam y 18 (45%) casos fueron sensibles a gentamicina. Se halló alta frecuencia de resistencia a cefalosporinas de 1°, 2°, 3° y 4° generación (excepto cefoxitina). Ver Tabla N° 18 y Gráfico N° 13.

**Tabla N° 18**  
**Porcentaje de sensibilidad y resistencia según total de cultivos positivos a BLEE**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

	<b>CASOS SENSIBLES</b>		<b>CASOS RESISTENTES</b>		<b>TOTAL</b>	
<b>Imipenem</b>	39	97.50%	1	2.50%	40	100%
<b>Meropenem</b>	39	97.50%	1	2.50%	40	100%
<b>Cefoxitina</b>	34	85.00%	6	15.00%	40	100%
<b>Nitrofurantoína</b>	32	80.00%	8	20.00%	40	100%
<b>Amikacina</b>	27	67.50%	13	32.50%	40	100%
<b>Cefoperazona Sulbactam</b>	22	55.00%	18	45.00%	40	100%
<b>Gentamicina</b>	18	45.00%	22	55.00%	40	100%
<b>Fosfomicina</b>	11	27.50%	29	72.50%	40	100%
<b>Trimetoprima Sulfametoxazol</b>	3	7.50%	37	92.50%	40	100%
<b>Ampicilina Sulbactam</b>	2	5.00%	38	95.00%	40	100%
<b>Ciprofloxacino</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%
<b>Levofloxacino</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%
<b>Amoxicilina Ac.clavulánico</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%
<b>Cefalotina</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%
<b>Cefazolina</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%
<b>Cefuroxima</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%
<b>Cefotaxima</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%
<b>Ceftazidima</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%
<b>Cefepime</b>	1	2.50%	39	97.50%	40	100%

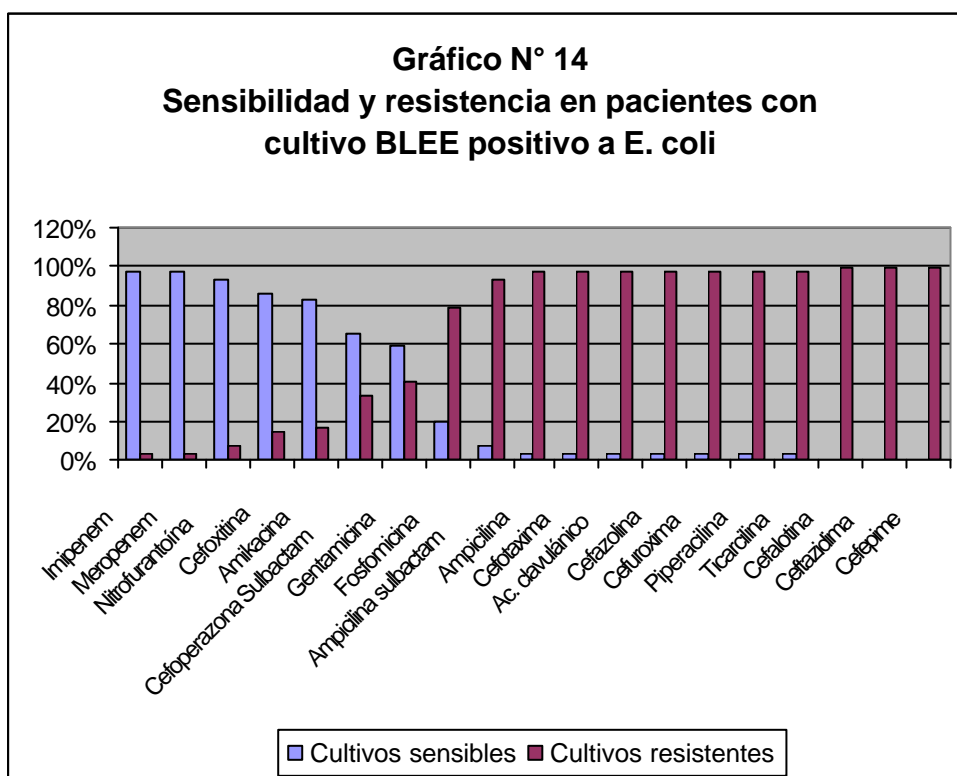


Respecto a los pacientes con cultivo positivo a BLEE por E. coli se hallaron 28 (97%) casos sensibles a imipenem y meropenem; 27 (93%) casos sensibles a nitrofurantoína; 25 (86%) casos sensibles a cefoxitina; 24 (83%) casos sensibles a amikacina; 19 (66%) casos sensibles a cefoperazona sulbactam y 17 (59%) casos sensibles a gentamicina. Se halló alta frecuencia de resistencia a cefalosporinas de 1°, 2°, 3° y 4° generación (excepto cefoxitina). Ver Tabla N° 19 y Gráfico N° 14.

**Tabla N° 19**  
**Porcentaje de sensibilidad y resistencia según cultivos positivos a BLEE por E. coli**  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008-2009**

	CASOS SENSIBLES		CASOS RESISTENTES		TOTAL	
	n	%	n	%		
<b>Imipenem</b>	28	96,55%	1	3,45%	29	100%
<b>Meropenem</b>	28	96,55%	1	3,45%	29	100%
<b>Nitrofurantoína</b>	27	93,10%	2	6,90%	29	100%

<b>Cefoxitina</b>	25	86,21%	4	13,79%	29	100%
<b>Amikacina</b>	24	82,76%	5	17,24%	29	100%
<b>Cefoperazona Sulbactam</b>	19	65,52%	10	34,48%	29	100%
<b>Gentamicina</b>	17	58,62%	12	41,38%	29	100%
<b>Fosfomicina</b>	6	20,69%	23	79,31%	29	100%
<b>Ampicilina Sulbactam</b>	2	6,90%	27	93,10%	29	100%
<b>Cefuroxima</b>	1	3,45%	28	96,55%	29	100%
<b>Cefotaxima</b>	1	3,45%	28	96,55%	29	100%
<b>Cefazolina</b>	1	3,45%	28	96,55%	29	100%
<b>Ampicilina</b>	1	3,45%	28	96,55%	29	100%
<b>Amoxicilina Ac.clavulánico</b>	1	3,45%	28	96,55%	29	100%
<b>Ticarclina</b>	1	3,45%	28	96,55%	29	100%
<b>Piperacilina</b>	1	3,45%	28	96,55%	29	100%
<b>Cefalotina</b>	0	0%	29	100%	29	100%
<b>Ceftazidima</b>	0	0%	29	100%	29	100%
<b>Cefepime</b>	0	0%	29	100%	29	100%



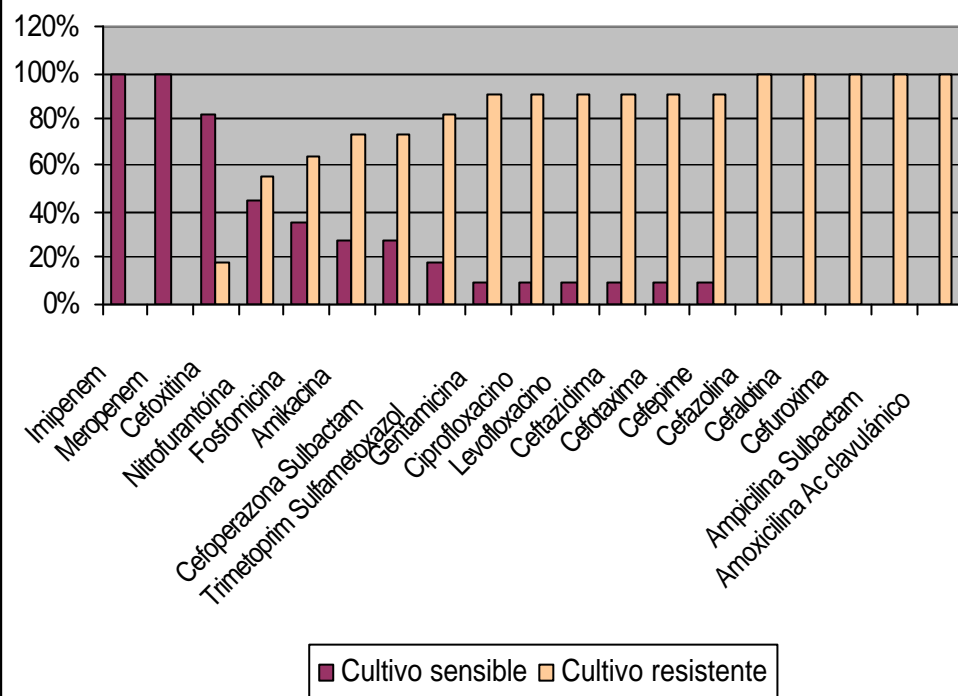


Respecto a los pacientes con cultivo positivo a BLEE por *Klebsiella sp* (*Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*) se hallaron 11 (100%) casos sensibles a imipenem y meropenem; 9 (82%) casos sensibles a cefoxitina; 5 (45%) casos sensibles a nitrofurantoína. Se halló alta frecuencia de resistencia en cefalosporinas de 1° 2° 3° y 4° generación (excepto cefoxitina), para amoxicilina ac. clavulánico, amoxicilina sulbactam. Ver Tabla Nº 20 y Gráfico Nº 15

**Tabla Nº 20**  
**Porcentaje de sensibilidad y resistencia según cultivos positivos a BLEE**  
**por *Klebsiella sp***  
**Factores asociados a producción de BLEE**  
**HNDAC 2008 - 2009**

	CASOS SENSIBLES		CASOS RESISTENTES		TOTAL	
	n	%	n	%		
<b>Imipenem</b>	11	100%	0	0,00%	11	100%
<b>Meropenem</b>	11	100%	0	0,00%	11	100%
<b>Cefoxitina</b>	9	81,82%	2	18,18%	11	100%
<b>Nitrofurantoína</b>	5	45,45%	6	54,55%	11	100%
<b>Fosfomicina</b>	4	36,36%	7	63,64%	11	100%
<b>Amikacina</b>	3	27,27%	8	72,73%	11	100%
<b>Cefoperazona Sulbactam</b>	3	27,27%	8	72,73%	11	100%
<b>Trimetoprim Sulfametoxazol</b>	2	18,18%	9	81,82%	11	100%
<b>Gentamicina</b>	1	9,09%	10	90,91%	11	100%
<b>Ciprofloxacino</b>	1	9,09%	10	90,91%	11	100%
<b>Levofloxacino</b>	1	9,09%	10	90,91%	11	100%
<b>Ceftazidima</b>	1	9,09%	10	90,91%	11	100%
<b>Cefotaxima</b>	1	9,09%	10	90,91%	11	100%
<b>Cefepime</b>	1	9,09%	10	90,91%	11	100%
<b>Cefazolina</b>	0	0%	11	100%	11	100%
<b>Cefalotina</b>	0	0%	11	100%	11	100%
<b>Cefuroxima</b>	0	0%	11	100%	11	100%
<b>Ampicilina Sulbactam</b>	0	0%	11	100%	11	100%
<b>Amoxicilina Ac. clavulánico</b>	0	0%	11	100%	11	100%

**Gráfico N° 15**  
**Sensibilidad y resistencia en pacientes con**  
**cultivo BLEE positivo a Klebsiella sp**



## CAPÍTULO V

### DISCUSIÓN

El presente trabajo buscó determinar los factores asociados a la producción de BLEE por enterobacterias gram negativas representadas por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* en pacientes hospitalizados en HNDAC durante el período septiembre 2008- diciembre 2009.

Se incluyen pacientes con infección adquirida en la comunidad y pacientes con infección intrahospitalaria; un diseño retrospectivo plantea dificultades al momento de querer especificar el estudio según ambos tipos de origen de infección; por lo cual se decidió considerar el conjunto total de pacientes y referirlos como hospitalizados. Es importante mencionar que en este estudio hay mayor probabilidad que los pacientes tengan infección adquirida en la comunidad por dos razones; una es que no se halló entre los casos seleccionados ninguno notificado como infección intrahospitalaria por la Oficina de Epidemiología y Salud ambiental; la otra razón es que sólo 8 pacientes entre el total de pacientes con cultivo positivo a BLEE (reportado por la Unidad de Microbiología de Laboratorio Central) fueron notificados por Epidemiología como infección intrahospitalaria.

Las BLEE se encuentran ampliamente distribuidas entre la familia de enterobacterias y predominan en las especies *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. La alta prevalencia mundial de la producción de BLEE por *Klebsiella pneumoniae* también ha sido observada en latinoamérica (11,12, 13). Estas enzimas constituyen un mecanismo importante de resistencia entre gram negativos patógenos intrahospitalarios. (11) Típicamente el aislamiento de bacterias productoras de BLEE ha ocurrido dentro del ámbito hospitalario, pero estos organismos se han extendido a la comunidad. (14)

Algunos estudios sugieren que la epidemiología de *E. coli* productora de BLEE es diferente de *Klebsiella* productora de BLEE. (10, 15, 16, 17,18). La proporción de infecciones adquiridas en la comunidad es mayor en *E. coli* positivas a

BLEE; pero estas bacteria también se hallan asociadas a infección intrahospitalaria. (10)

Este estudio halló que el género *Klbesiella* tenía fuerza de asociación con capacidad de producción de BLEE; esto refleja la alta prevalencia mundial de esta bacteria en esta forma de resistencia.

Este estudio encontró fuerte asociación de riesgo de producción de BLEE por las enterobacterias representativas con el uso previo de antibióticoterapia previa (OR=3,0; IC 95%=1,29-7,26; p=0,01) y con ceftriaxona (OR=3,4; IC 95%=1,23-9,67; p=0,01). Respecto al riesgo individual de producción de BLEE por *E. coli* este estudio halló asociación estadísticamente significativa con el uso previo de antibioticoterapia (OR=2,5; IC 95%=1,00-6,64; p=0,04) y también con uso previo de ceftriaxona (OR=3,4; IC 95%=1,23-9,67; p=0,01). Esto corrobora el hecho que el uso de cefalosporinas de tercera generación ha sido ampliamente reportado como factor de riesgo para producción de BLEE. (11,19, 20, 22).

Algunos estudios que no logran encontrar asociación con cefalosporinas de tercera generación es debido a la poca exposición a ellas en su población por su reemplazo con cefepime muchas veces indiscriminado (11,23).

Otro estudio por Calbo y col. refiere al uso previo de cefuroxima como el único antibiótico fuertemente asociado a producción de BLEE por *E. coli* en infecciones adquiridas en la comunidad. (13) .Otros investigadores como Colodner et al. Reportaron como el más importante factor de riesgo asociado al uso de cefalosporinas de segunda generación. (21,22)

Respecto al uso de aminoglucósidos también se ha descrito como factor de riesgo. El estudio de Duerink y col (24) plantea que el uso previo de antibióticos es el más importante factor asociado a resistencia de *E. coli* en infecciones intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad. (24)

Otro estudio por Rodríguez Baño y col. refiere al uso de sonda urinaria y la administración previa de antibióticos oximinobetalactámicos y fluoroquinolonas como causa de infección de E. coli productora de BLEE. (10). Este estudio no halló asociación de producción BLEE por las enterobacterias estudiadas con ciprofloxacino pero se evidenció una tendencia que podría confirmarse con muestras más grandes. Existe relación cruzada entre la resistencia de BLEE y la resistencia a fluoroquinolonas (ciprofloxacino) que ha sido documentada (22).

Entre los métodos invasivos asociados a producción BLEE se han descrito estudios. Un estudio por Del Río y col en un diseño casos y control incluyó las variables: catéter arterial, catéter venoso central, catéter urinario, ventilación asistida, cirugía abdominal previa de emergencia, entre otras; pero no halló diferencia entre casos y controles. (25)

El uso de sonda nasogástrica como factor de riesgo también ha sido reportado. (11) Nuestro estudio encontró asociación del uso de sonda nasogástrica con producción BLEE. No está completamente explicado sobre cómo los procedimientos invasivos se asocian a esta producción; pero los pacientes portadores en su mayoría con infecciones complicadas son expuestos a antibióticos en forma exagerada que ocasiona directamente resistencia por BLEE (11).

También ha sido reportado como factor de riesgo la presencia de enfermedad severa. (22). Los estudios generalmente se enfocaron en pacientes de unidades de cuidados intensivos o inmunosuprimidos. En este estudio se halló asociación estadísticamente significativa con comorbilidad grave en tejido blando; esta categoría incluía pacientes hospitalizados por quemadura de alto grado e infecciones postquirúrgicas.

Respecto a la sensibilidad este estudio encontró alta frecuencia de sensibilidad a imipenem y meropenem seguidos por cefoxitina, amikacina y cefoperazona sulbactam; y resistencia en elevado porcentaje a cefalosporinas de 1°, 2°, 3° y 4° generación (con excepción de cefoxitina) y a fluoroquinolonas, seguidos por amoxicilina-ac.clavulánico, ampicilina-sulbactam y trimetoprima sulfametoxazol.

El estudio de Calbo et al. (14) en cepas productoras de BLEE por *E. coli* encontró multiresistencia y especialmente a quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol.

La experiencia clínica documentada indica que las opciones terapéuticas para *E. coli* productora de BLEE se limitan a carbapenems y amikacina. (22) Otra diferencia con *Klebsiella* productora de BLEE es que ésta muestra alta frecuencia de sensibilidad a los inhibidores de betalactamasas asociados a betalactámicos; en cambio es mucho menor la efectividad del tratamiento con estas combinaciones en *E. coli*. (22)

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **LIMITACIONES:**

No se han identificado estudios realizados en el HNDAC sobre prevalencia en enterobacterias productoras BLEE y sería adecuado contar con ellos para nuevos estudios tipo casos y control.

Por dificultades en el llenado de fichas no se completó el tamaño de muestra para controles. Sin embargo aún con muestra pequeña se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, por lo que el sesgo fue a favor. La potencia del estudio es muy próxima a 80%; tiene una precisión del 99% (que significa que las conclusiones del estudio explican 99 de 100 casos).

#### **RECOMENDACIONES:**

Un diseño prospectivo permitiría definir mejor a la población según el tipo de origen de la infección (IIH ó adquirida en la comunidad) y poder estudiar los factores de riesgo asociados a producción BLEE en ambos grupos.

Se recomienda difundir el uso adecuado de guantes dentro del hospital, lavado o de manos y prescripción adecuada de antibióticos, fundamentalmente cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona.

#### **CONCLUSIONES:**

La producción de BLEE por enterobacterias en pacientes hospitalizados en el HNDAC durante septiembre 2008-diciembre 2009 tuvo asociación estadísticamente significativa con uso previo de antibiótico lo cual es conforme dentro de las causas reportadas por otros estudios sobre BLEE; el hallazgo de la asociación del uso previo de ceftriaxona con producción BLEE tiene sustento bibliográfico y no siempre ha sido hallado en otros estudios.

Se halló asociación de producción BLEE con uso de catéter endovenoso y con sonda nasogástrica, más no con uso de sonda urinaria.

La sensibilidad y resistencia guardan semejanza con lo reportado por otros países de Latinoamérica y resto del mundo.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Murray P, Kobashi G, Pfaller M, Rosenthal K. Microbiología médica. España. Harcourt Brace. 1999
2. Jacoby G, Munoz-Price L. The New beta-Lactamases. New England Journal of Medicine 2005; volumen 352: 380-91.
3. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez M, Ariza C, Gudiol F. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum b-lactamase-producing Escherichia coli among hospitalised patients. Clinical Microbiology and Infection, Volume 12 Number 3, March 2006.
4. Oliver A, Cantón R. Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca y Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Control calidad SEIMC. Servicios de Microbiología.
5. Barcelona L, Marin M, Stambouliau D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. Amoxicilina-Sulbactam. Medicina 2008; volumen 68 nº1 .
6. García P. Resistencia bacteriana en Chile. Revista chilena de infectología 2003; volumen 20 (1):11-23
7. Boletín Epidemiológico nº 04-2008 Hospital nacional Daniel Alcides Carrión. Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental. Semana Epidemiológica nº 1 a 27
8. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario en Lima - 2008. INS-MINSA, Perú.
9. Hernández N. Visión actualizada de las infecciones intrahospitalarias. Rev cubana med milit 2002; 31(3):201-8.



10. Rodríguez-Baño J, Navarro M, Romero L, Munian M, Perea E, Pérez-Cano R, Hernandez J, Pascual A. Clinical and molecular epidemiology of extended spectrum  $\beta$  lactamase producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clinical Infectious Disease* 2006; 42:37-45.
11. Bellissimo F, Frade A, Costa A, Achcar J, d a Silva G, Martinez R. Clinical outcome and risk factors related to extend spectrum beta lactamase producing *Klebsiella spp* infection among hospitalized patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz. rio de Jnaeiro* 2006; 101 (4):415-421.
12. Winokur P, Canton R, Casellas J, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended spectrum beta lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (supl 2):S94-103.
13. Mosqueda J, Montañó A, Rolón A, Cervantes C, Bobadilla del Valle J, Silva-Sanchez J, Garza-Ramos U, Villasis- Keever A, Galindo-Fraga A, Ruiz U, Ponce de León A, Sifuentes-Osornio J. Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extend spectrum betalactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. A case control study. *International Journal of Infectious Diseases* (2008); 12:653-659.
14. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Garcia C, Quintana S, Vila J, Garau J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum b-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2006); 57: 780–783.
15. Bou G, Cartelle M, Tomas M, et al. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 b-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4030–6.

16. Rodríguez-Baño J, Navarro M, Romero L. Epidemiology and clinical features of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. J Clin Microbiol 2004; 42:1089–94.
17. Pitout J, Hanson N, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum b-lactamases: importance of community isolates with *bla*CTX-M genes. Clin Infect Dis 2004; 38:1736–41.
18. Hernández J, Pascual A, Canton R, Martínez-Martínez L. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de b-lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (proyecto GEIH-BLEE 2000). Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21:77–82.
19. Hyle E, Lipworth A, Zaoutis T. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended spectrum betalactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. Clin Infect Dis 2005; 40:1317-24.
20. Anucha Apisarnthanarak, MD; Pattarachai Kiratisin, MD, PhD; Payawan Saifon, BSc; Rungrueng Kitphati, MD; Surang Dejsirilert, MSc; Linda M. Mundy, MD. Risk Factors for and Outcomes of Healthcare-Associated Infection Due to Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in Thailand. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:873-876.
21. Colodner R, Rock W, Chazan B. Risk factors for the development of extended spectrum beta lactamase producing bacteria in nonhospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infec Dis 2004; 23: 163-7.
22. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Domínguez M, Calatayud L, Ariza J, Gudiol F. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 279–284.

23. Superti S, Augusti G, Zavascki A. Risk factors for and mortality of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2009; 51(4):211-216.
24. Duerink O, Lestari, Hadi U, Nagelkerke N, Severin, Verbrugh H, Keuter M, Inge, Gyssens C, Van den Broek P. Determinants of carriage of resistant *Escherichia coli* in the Indonesian population inside and outside hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007); 60: 377–384.
25. Del Río G, Arango R, Buritacá O, Estrada G. Producción bacteriana de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Caldas 2003. *Biosalud* 2007; 6:69-83.

## ANEXOS

## Anexo N° 1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Paciente con cultivo:                    positivo a BLEE ☐                    no positivo a BLEE ☐
2. N° Historia Clínica: .....
3. Edad: ..... años
4. Sexo:    masculino ☐                    femenino ☐
5. Distrito:    Callao ☐    La Punta ☐    Bellavista ☐    Carmen de la Legua ☐  
                  Ventanilla ☐    La Perla ☐    Otro ☐ (especifique).....
6. Mes de recepción de muestra para cultivo: (especifique).....
7. Tipo de servicio de hospitalización: (especifique).....
8. Condición de egreso del servicio:    fallecido ☐                    no fallecido ☐
9.    Ha recibido algún antibiótico durante la hospitalización hasta por lo menos un día antes de la recepción de muestra para cultivo:
- SI ☐ (si es SI pasar a 9.1)                    NO ☐ (si es NO pasar a 10)
- 9.1. Especifique el/los antibiótico(s) recibido(s): .....
10. Tiene comorbilidad concomitante durante la hospitalización hasta un día antes de la recepción de muestra para cultivo:
- SI ☐ (\* si es SI pasar de 10.1 a 10.6)                    NO ☐ (si es NO pasar a 11)
- 10.1 Enfermedad metabólica: ☐ (especifique).....
- 10.2 Neoplasia maligna: ☐ (especifique).....
- 10.3 Alteración inmunitaria: ☐ (especifique).....
- 10.4 Cardiopatía: ☐ (especifique).....
- 10.5 ECV: ☐ (especifique).....
- 10.6 Paraplejia: ☐ (especifique).....

10.7 Afección de Tejido Blando: ☐ (especifique).....

11. Usó algún método invasivo durante la hospitalización hasta un día antes de la recepción de muestra para cultivo:

SI ☐ (si es SI pasar de 11.1 a 11.6) NO ☐ (si es NO pasar a 12)

11.1 sonda urinaria: ☐ 11.4 catéter venoso central ☐

11.2 soporte ventilatorio: ☐ 11.5 sonda nasogástrica ☐

11.3 vía endovenosa periférica: ☐ 11.6 procedimiento quirúrgico ☐

12. Indicar la clase de bacteria que fue cultivada:

*E. coli* ☐ *Klebsiella pneumoniae* ☐ *Klebsiella oxytoca* ☐

13. Marcar los antibióticos a los que la bacteria cultivada mostró sensibilidad:

Ampicilina	<input type="checkbox"/>	Colistina	<input type="checkbox"/>
Gentamicina	<input type="checkbox"/>	Ofloxacina	<input type="checkbox"/>
Cloranfenicol	<input type="checkbox"/>	Cefalotina	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>	Trimetoprim/sulfametoxazol	<input type="checkbox"/>
Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	Acido Nalidixico	<input type="checkbox"/>
Amikacina	<input type="checkbox"/>	Nitrofurantoína	<input type="checkbox"/>
Cefotaxima	<input type="checkbox"/>	Tetraciclina	<input type="checkbox"/>
Carbenicilina	<input type="checkbox"/>	Ampicilina/sulbactam	<input type="checkbox"/>
Imipenem	<input type="checkbox"/>	Amoxicilina/ ac clavulánico	<input type="checkbox"/>
Ceftazidima	<input type="checkbox"/>	Cefuroxima	<input type="checkbox"/>
Meropenem	<input type="checkbox"/>	Cotrimoxazol	<input type="checkbox"/>
Aztreonam	<input type="checkbox"/>	Cefoxitina	<input type="checkbox"/>
Cefoperazona/sulbactam	<input type="checkbox"/>	Cefazolina	<input type="checkbox"/>
Piperacilina/tazobactam	<input type="checkbox"/>	Norfloxacina:	<input type="checkbox"/>
Cefepime	<input type="checkbox"/>	Cefixima:	<input type="checkbox"/>
Fosfomicina	<input type="checkbox"/>	Piperacilina	<input type="checkbox"/>
Cefotaxima/ac clavulánico	<input type="checkbox"/>	Ceftazidima/ac.clavulánico	<input type="checkbox"/>
Levofloxacino	<input type="checkbox"/>	Ticarcilina	<input type="checkbox"/>